

## 潰瘍癌及び腸上皮化生の発生に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

石 黒 信 彦

(昭和54年11月24日受付)

本論文の要旨は、昭和52年第36回日本癌学会総会に於いて発表した。

古くより胃癌の発生母地として、慢性胃潰瘍・ポリプ・慢性胃炎・迷入腺組織等が挙げられており、特に慢性胃潰瘍からの癌化即ち潰瘍癌の存在が Cruveilhier, Hauser<sup>1)</sup>, Newcomb<sup>2)</sup> により主張され、我が国においても久留<sup>3)</sup>, 太田<sup>4)</sup>によれば胃癌の40-60%は潰瘍癌とされてきた。しかし Mallory<sup>5)</sup>, Pulmer<sup>6)</sup>らは癌の二次的な潰瘍化によっても潰瘍癌の組織学的判定基準を満し得ると報告し、今井<sup>7)</sup>は組織学的見地から結論を出せないと述べ、また菅野<sup>8)</sup>・中村<sup>9)</sup>は微小早期胃癌の検討の結果より潰瘍癌はせいぜい1.6%であると報告している。

一方、胃潰瘍の発生原因として血管説・胃液説・胃炎説等が挙げられ、実験的胃潰瘍の作製方法としては、血管結紮、外傷、精神神経刺激・遮断、各種薬剤によるものがある。Berg<sup>11)</sup>はラットの左胃動静脈結紮により、芦沢<sup>12)</sup>はラット胃に分布する3本の血管結紮により胃底腺領域に潰瘍を作製した。

ところで、1947年 Mc Kay<sup>13)</sup>は突然変異誘起物質 N - methyl - N' - nitro - N - nitrosoguanidine (以後略して MNNG) を合成した。Sugimura<sup>14)</sup>らは Wistar 系ラット及び犬に MNNG を経口投与することにより、胃癌を発生させることに成功した。

そこで著者は胃癌の発生過程における潰瘍の意義を究明すべく、ラット胃に分布する3本の血管結紮により生じた阻血性胃潰瘍に本物質を発癌物質として作用せしめ、二・三の興味ある知見を得たので報告する。

## 材料及び方法

## I. 実験動物

体重100-110gのWistar系雄性ラットをオリエ

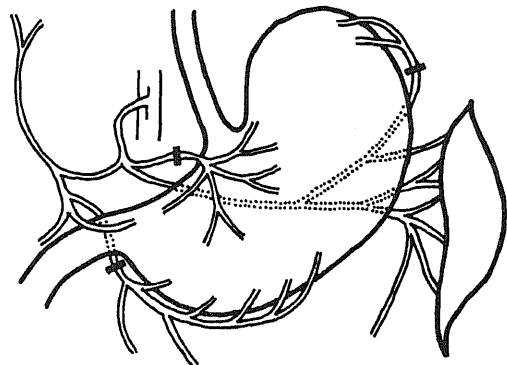
ンタルMF固型飼料及び水道水で2日間飼育後実験に供した。

## II. 阻血性胃潰瘍作製法

24時間絶食後、エーテル麻酔下に開腹し、図1の如く左胃・右胃大網・短胃の3本の動静脈を絹糸にて結紮した。術後24時間は水道水のみを与え絶食とし、1ケージに5匹ずつ分散・飼育した。2日目よりオリエンタルMF固型飼料を与え、2日・1週以後7週まで1週ごとに5匹ずつ屠殺剖検し、腺胃を肉眼的及び Hematoxylin - Eosin 染色による組織学的検索を行った。

## III. 胃潰瘍動物に対する MNNG 投与

N - methyl - N' - nitro - N - nitrosoguanidine (和光純薬工業株式会社製) 500 mg を10lの脱イオン水(純水器ダイヤイオンペット 日本共立医科機械工業を使用)に溶解し、銀色ペンキに



—●— LIGATION

図1 血管結紮部位

Experimental Studies of Ulcer-carcinoma and Intestinal Metaplasia of the Stomach. Nobuhiko Ishiguro, Department of Surgery(II) (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

て遮光したポリエチレン給水瓶に分注し、ラットに ad libitum に 20 週間連続的に飲用させ、その後は水道水を飲用させた。

### 1. 長期間観察実験

#### 1) 実験群

次の三群に分け、55 週目に屠殺剖検した。

i) 1 群 (単開腹・MNNG) 32 匹

24 時間絶食後、エーテル麻酔下で開腹し内臓を手指で攪拌し、術後翌日より MNNG を 20 週間投与した。

ii) 2 群 (阻血性胃潰瘍・MNNG) 19 匹

阻血性胃潰瘍を作製し、術後翌日より MNNG を 20 週間投与した。

iii) 3 群 (阻血性胃潰瘍・MNNG) 30 匹

阻血性胃潰瘍を作製し、術後 3 週目より MNNG を 20 週間投与した。

#### 2) 体重測定法

各群につき、術後 2・4・6・10 週、それ以後は 5 週毎に体重測定を行ない、各群の平均値をもって表わした。

#### 3) 腺胃癌判定規準

MNNG 投与後 55 週目屠殺例及びそれまでに死亡したラットの腺胃に肉眼的に認めた腫瘍の中心部を通る小彎に平行な切片につき、胃癌取扱規約<sup>16)</sup>に準じ、細胞異型・構造異型・浸潤性の面より検討し、正常・良性・境界病変・癌・肉腫に分類した。

#### 4) 腺胃悪性腫瘍発生率算定法

三実験群の中で、死亡したラットの腺胃に最初に肉眼的腫瘍が発見されたものと、その時点における三実験群それぞれの生存ラット数を有効匹数とし、次式の如く算出した。

腺胃悪性腫瘍発生率＝

$$\frac{\text{腺胃に癌又は肉腫を認めた匹数}}{\text{有効匹数}} \times 100 (\%)$$

#### 5) 腸上皮化生判定基準

腺胃を小彎に平行に 3～4 mm 間隔に切り出し、組織学的に Hematoxylin - Eosin 染色及び Alcian blue 染色で杯細胞あるいは Paneth 細胞が認められたものを腸上皮化生とした。

### 2. 短期間観察実験

#### 1) 実験群

次の三群に分け、20 週目に屠殺剖検した。

i) 1 群 (阻血性胃潰瘍・水道水) 10 匹

阻血性胃潰瘍を作製し、水道水を投与した。

ii) 2 群 (単開腹・MNNG) 7 匹

内臓を手指で攪拌し、術後翌日より MNNG を 20 週間投与した。

iii) 3 群 (阻血性胃潰瘍・MNNG) 10 匹

阻血性胃潰瘍を作製し、術後翌日より MNNG を 20 週間投与した。

#### 2) 有効匹数

20 週目の生存ラット数を有効匹数とし、この時点で全例屠殺し、腺胃の肉眼的検索を行ない、小彎に平行に 3～4 mm 間隔に切り出し組織学的検索を行なった。

## 実験成績

### 1. 阻血性胃潰瘍の変化

血管結紮直後より胃底腺領域粘膜は暗赤色となり、2 日目では胃漿膜面に大網の附着を認め、粘膜面では写真 1 の如く胃底腺領域に局限した潰瘍を 5 例中 5 例に認めた。組織学的検索では胃底腺領域に粘膜筋板あるいは粘膜下層までの壊死、粘膜下層の浮腫、多核白血球・リンパ球を主とする細胞浸潤があるが、幽門腺領域には潰瘍を認めず、粘膜下層の浮腫のみであった。

表 1 の如く 1・2 週後も 5 例全例に潰瘍を認めるが、3 週以後になると癒痕治癒が認められるようになり、6・7 週後は 5 例全例が治癒した。

2 日目にすでに 5 例中 2 例に潰瘍辺縁に再生上皮の出現が認められ、1 週後では 5 例全例に再生上皮が認められた。

潰瘍癒痕部の再生粘膜には主細胞・壁細胞・副細胞が出現するが、潰瘍癒痕中心部・幽門腺と胃底腺の境界部・limiting ridge では偽幽門腺が認められた。

### II 胃潰瘍動物に対する MNNG 投与による胃癌・腸上皮化生発生

#### 1. 長期間観察実験について

##### 1) 生存曲線

図 2 の如くであり、1 群では MNNG 投与開始後 40 週目に死亡した症例に初めて腺胃腫瘍を認めた。55 週目

表 1 血管結紮による潰瘍発生頻度

	2 日	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週
開放性潰瘍 屠殺匹数	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{4}{5}$	$\frac{3}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{5}$

の生存率は63%であった。2群ではMNNG投与開始後38週目死亡例に腺胃腫瘍を初めて認め、55週目の生存率は63%であった。3群では43週目死亡例に腺胃腫瘍を認め、55週目の生存率は70%であり、三実験群間の生存曲線・腺胃腫瘍発生時期に差異を認めなかった。

## 2) 体重変化

図3は三実験群の平均体重の変化である。25週目までは三実験群間に差異は無く、順調に体重は増加する。30週以後になると1群では2・3群に比して50g増しとなるが、体重増加は三実験群とも認められなくなり横這い状態となり55週目まで持続する。

## 3) 腺胃腫瘍発生部位と発生数・発生率

表2の如く腫瘍発生率は腺胃全体では1群71%、2群90%、3群85%であった。幽門腺領域では1群71%、2群74%、3群63%で三実験群間に有意差を認めない。

胃底腺領域では1群7%、2群47%、3群44%で1群に比し2・3群の腫瘍発生率が有意差をもって

高率となった( $P < 0.05$ )。

## 4) 腺胃悪性腫瘍の発生部位と発生率

表3の如く、悪性腫瘍発生率は腺胃全体では1群43%、2群53%、3群48%であった。

幽門腺領域では1群43%、2群42%、3群30%で三実験群間に有意差を認めない。胃底腺領域では1群4%、2群26%、3群26%であり、1群に比して2・3群は有意差( $P < 0.05$ )をもって高率となった。

## 5) 腺胃癌の肉眼的・組織学的分類

### i) 肉眼的分類

表4の如く、Borrmann3型が各群に1例ずつ認められた以外はBorrmann1・2型あるいは早期胃癌肉眼分類のI・IIa・IIa+IIcの肉眼形態を有する限局型であり、中間型及び浸潤型は比較的まれである。

### ii) 組織学的分類

腺胃癌の組織型は1群では高分化型管状腺癌4・中分化型管状腺癌7・印環細胞癌1病変、2群では乳頭腺癌1・高分化型管状腺癌5・中分化型管状腺癌6・

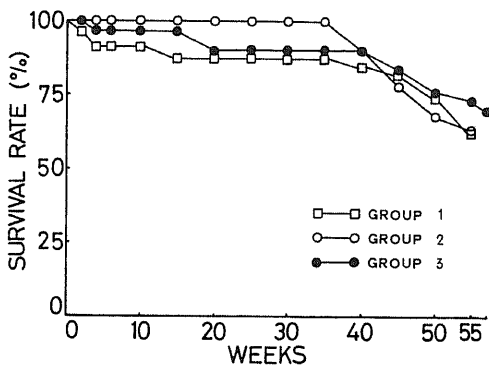


図2 生存曲線

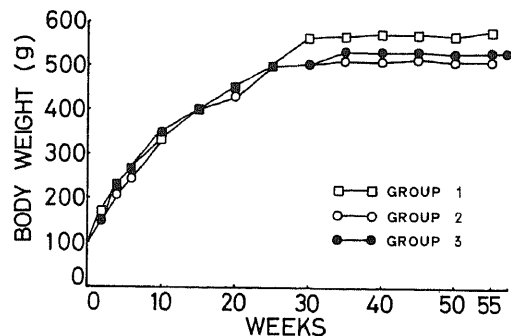


図3 体重変化

表2 腺胃腫瘍発生部位と発生数・発生率

実験群	発生部位	発生数				発生率	
		良 性	境界病変	癌	肉 腫		
1 群 (28匹)	幽門腺領域	8	8	12	1	20匹 71%	20匹 71%
	胃底腺領域	0	1	0	1	2匹 7%	
2 群 (19匹)	幽門腺領域	3	4	8	2	14匹 74%	17匹 90%
	胃底腺領域	3	2	5	1	9匹 47%	
3 群 (27匹)	幽門腺領域	8	5	6	3	17匹 63%	23匹 85%
	胃底腺領域	5	8	7	1	12匹 44%	

低分化腺癌 1 病変, 3 群では高分化型管状腺癌 2・中分化型管状腺癌 10・印環細胞癌 1 病変であり, MNNG によるラット実験胃癌は分化度の高い癌が好発し, 三実験群間に差異を認めなかった. 腺胃癌の深達度は表 5 に示す如くで, 三実験群間に差異を認めず, 又幽門腺領域と胃底腺領域との間にも差異を認めない.

#### 6) 腸上皮化生の発生率

幽門腺が萎縮・消失し, 粘膜筋板が肥厚している部位, あるいは胃底腺が消失し偽幽門腺が出現し, かつ粘膜筋板の肥厚を伴う潰瘍瘢痕部に相当する部位では, 杯細胞あるいは Paneth 細胞が認められた. 発生率は表 6 に示す如くで, 幽門腺領域では三実験群間に差

異を認めないが, 胃底腺領域では 1 群 11%・2 群 47%・3 群 56% で, 1 群に比して 2・3 群は有意差をもって高率となっている ( $P < 0.01$ ).

#### 7) 代表症例

ここで代表症例を提示する.

症例 1 ラット No.121 1 群 55 週目屠殺

写真 2 に示す如く, 肉眼的には幽門腺領域全体に及ぶ 22×21 mm の病変で, 中心部が陥凹し周辺が隆起し徐々に平坦となり Borrmann 3 型である. 組織学的には写真 3 の如く, 中分化型管状腺癌で漿膜に浸潤するが, リンパ節への転移は認められない.

症例 2 ラット No.L-38 3 群 55 週目屠殺

写真 4 の如く幽門腺領域小彎に中心部陥凹し周囲が

表 3 腺胃悪性腫瘍の発生部位と発生率

実験群	幽門腺領域		胃底腺領域		腺胃全体	
1 群 (28匹)	12匹	43%	1匹	4%	12匹	43%
2 群 (19匹)	8	42	5	26	10	53
3 群 (27匹)	8	30	7	26	13	48

表 4 腺胃癌の肉腫分類

実験群	発生部位	Borrmann型			早期胃癌		
		1	2	3	I	IIa	IIa+IIc
1 群 (28匹)	幽門腺領域	0	9	1	2	0	0
	胃底腺領域	0	0	0	0	0	0
2 群 (19匹)	幽門腺領域	2	1	1	0	4	0
	胃底腺領域	1	2	0	0	2	0
3 群 (27匹)	幽門腺領域	0	3	0	0	2	1
	胃底腺領域	2	2	1	0	2	0

表 5 腺胃癌の深達度

実験群	発生部位	m	sm	pm	ss	se
1 群 (28匹)	幽門腺領域	0	6	4	1	1
	胃底腺領域	0	0	0	0	0
2 群 (19匹)	幽門腺領域	0	5	1	2	0
	胃底腺領域	0	2	2	0	1
3 群 (27匹)	幽門腺領域	0	3	2	1	0
	胃底腺領域	1	1	3	2	0

限局性に隆起した  $20 \times 12$  mm の Borrmann2 型の腫瘍を認め、胃底腺領域後壁に  $29 \times 17$  mm の Borrmann1 型の腫瘍を認める。さらに Borrmann1 型腫瘍と食道開口部との間の胃底腺領域に  $4 \times 3$  mm の小隆起を認める。組織学的には写真 5 の如く幽門腺領域の Borrmann2 型腫瘍は中分化型管状腺癌で深達度は固有筋層までである。胃底腺領域の Borrmann1 型腫瘍は写真 6 の如く中分化型管状腺癌で固有筋層にまで浸潤し、幽門腺領域の Borrmann2 型癌との連続性は認められない。胃底腺領域後壁の小隆起は細胞異型・構造異型なく過形成性ポリープである。

症例 3 ラット No.L - 16 2 群 55 週目屠殺

写真 7 に示す如く、幽門腺領域小弯の幽門輪近傍に  $8 \times 9$  mm の II a 型隆起、胃底腺領域前壁に  $17 \times 16$  mm の Borrmann1 型腫瘍、胃底腺領域後壁に  $20 \times 20$  mm の中心部陥凹を形成した Borrmann2 型腫瘍を認める。組織学的には幽門腺領域の腫瘍は写真 8 の如く、部分的に mucinous な中分化型管状腺癌で粘膜下層にまで浸潤する。写真 9 は胃底腺領域前壁の腫瘍で、高分化型管状腺癌で固有筋層にまで浸潤し、写真 10 は胃底腺領域後壁の腫瘍で中分化型管状腺癌で固有筋層に浸潤する。リンパ節及び他臓器への転移は認められない。

症例 4 ラット No.L - 36 3 群 55 週目屠殺

写真 11 の如く、前壁の胃底腺と幽門腺の境界部に境界不明瞭に隆起し中心部がドーナツ状に陥凹しかかった Borrmann3 型腫瘍を認め、後壁の胃底腺と幽門腺の境界部に II a 型腫瘍を認める。組織学的に前壁の腫瘍は写真 12 に示す如く印環細胞癌で深部浸潤は漿膜下層に達し、水平方向への浸潤は後壁の II a 型腫瘍の漿膜下にまで及んでいる。又、リンパ管内浸潤も高度に認められ、腹腔動脈根リンパ節には写真 13 の如く PAS 陽性の印環細胞癌の転移を認める。写真 14 は後

壁の II a 型腫瘍で粘膜内に限局する中分化型管状腺癌である。

症例 5 ラット No.L - 25 2 群 55 週目屠殺

胃底腺領域前壁の粘膜集中を伴う潰瘍瘢痕部の組織学的所見では、胃底腺は完全に消失し偽幽門腺が出現し、粘膜筋板は著しく肥厚し写真 15 に示す如く杯細胞を認める。

症例 6 ラット No.L - 17 2 群 55 週目屠殺

胃底腺領域後壁に粘膜集中を伴う潰瘍瘢痕あり、組織学的所見では胃底腺は消失し、粘膜筋板肥厚を認め、写真 16 の如く Hematoxylin - Eosin 染色で Eosin 陽性の小顆粒を胞体内に有する Paneth 細胞を認める。

## 2 短期間観察実験について

### 1) 腺胃腫瘍発生

いずれの群においても肉眼的及び組織学的検索にて腺胃腫瘍は認められなかった。

### 2) 腸上皮化生発生率

表 7 に示す如く、腸上皮化生発生率は幽門腺領域では 1 群 0%・2 群 33%・3 群 20% で有意差を認めないが、胃底腺領域では 1 群 0%・2 群 17%・3 群 80% で、1・2 群に比して 3 群は有意差をもって高率であった ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

## 考 察

胃癌の発生母地として、慢性胃潰瘍からの癌化即ち潰瘍癌の問題は古くから論議され、現在もお続けている。Newcomb<sup>2)</sup>, Cabot ら<sup>17)</sup> によれば潰瘍癌の存在を最初に主張したのは Cruveilhier (1839) であり、その後 Hauser<sup>1)</sup> により潰瘍癌の病理組織学的判定基準が提唱され、さらに Newcomb<sup>2)</sup> により若干の修正が行なわれ、固有筋層の断裂、潰瘍底における強い線維化と閉塞性動脈炎の存在、潰瘍縁での粘膜筋板と固有

表 6 腸上皮化生組織所見と頻度

実験群	発生部位	杯細胞		Paneth細胞		杯細胞と Paneth細胞		計	
1 群 (28匹)	幽門腺領域	5 匹	18%	0 匹	0%	0 匹	0%	5 匹	18%
	胃底腺領域	0	0	3	11	0	0	3	11
2 群 (19匹)	幽門腺領域	5	26	0	0	0	0	5	26
	胃底腺領域	4	21	4	21	1	5	9	47
3 群 (27匹)	幽門腺領域	6	22	0	0	0	0	6	22
	胃底腺領域	8	30	4	15	3	11	15	56

筋層の癒合、癌は潰瘍辺縁の一部に比較的早期の状態  
で存在することを潰瘍癌の組織学的判定基準とし、こ  
れに従うと胃癌の13%が潰瘍癌であるとしている。  
Morgan ら<sup>18)</sup> はNewcomb<sup>2)</sup> の判定基準を支持  
し、胃癌の2-4%が潰瘍癌であると報告している。

一方、Mallory<sup>9)</sup>, Pulmer ら<sup>9)</sup> は癌の二次的な潰瘍化  
はまれなものではなく、この現象によっても潰瘍癌の  
組織学的判定基準を満し得ると述べ、潰瘍癌の判定基  
準に否定的である。

わが国においても間島ら<sup>19)</sup> は Hauser<sup>1)</sup> の基準を拡  
大解釈し潰瘍底の大部分に癌浸潤のみられるものも含  
めて、胃癌の10.9%以上が潰瘍癌であるとした。久留<sup>20)</sup>  
は胃癌の40%近くが潰瘍癌であると述べ、太田<sup>9)</sup> はU  
I・IIを考慮に入れ59.5%であると報告している。

一方、勝木ら<sup>20)</sup> は悪性潰瘍といえども、その経過中  
に潰瘍面の縮少をきたし得ることを指摘、岡部<sup>21)</sup> は良  
性潰瘍として経過観察中に発見された胃癌を分析し、潰  
瘍の癌化はあっても極めてまれであるとしている。中  
村<sup>10)</sup> は微小早期胃癌を検討し、潰瘍癌は1.6%で非常  
に少く、癌組織は正学粘膜に比してびらん・潰瘍化  
しやすく、特に未分化型癌では著明であると報告、今  
井<sup>20)</sup> は潰瘍癌としての基準を満す組織像は種々の過程  
で現われ、組織上から結論を出せないと述べている。

以上の如く、臨床的にこの問題を解決するには限度  
があり、実験胃癌モデルの確立が必要であった。

1947年Mc Kay ら<sup>13)</sup> により MNNG が合成され、  
Mandell ら<sup>22)</sup> はこの物質が強力な突然変異誘起物質で  
あることを発見した。Sugimura ら<sup>14)19)23)</sup> は MNNG 水  
溶液を飲料水としてラット及び犬に経口投与すること  
により腺胃に腺癌を発生せしめた。これにより実験胃  
癌モデルが完成された。

一方、胃潰瘍の原因として血管説・胃液説・胃炎説  
等があるが、胃壁循環障害の意義については

Virchow<sup>24)</sup> の時代から考えられていたことであり、胃  
平滑筋の局所性痙攣が起こり、その結果血管の血栓形  
成が生じ、胃液の腐蝕作用が働き潰瘍が成立するとし  
ている。

実験的胃潰瘍作製方法には、血管結紮・外傷・精神  
神経的因子・各種薬剤等によるものがあるが、Berg<sup>11)</sup>  
はラット左胃動静脈結紮により胃底腺領域に潰瘍を作  
製した。芦沢ら<sup>12)</sup> によればラットの左胃・右胃大網・  
短胃の3本の動静脈結紮を行なうと、24時間後には胃  
底腺領域に粘膜壊死による潰瘍が生じ、5日目頃より  
辺縁より再生が始まり、14日目頃には瘢痕治癒し、多  
くの例は肉眼的に健常粘膜と変らなくなるとしてい  
る。

著者の阻血性胃潰瘍に関する研究においても、全例  
において胃底腺領域に潰瘍が発生し、2日目より再生  
上皮が出現し、3週以後になると瘢痕治癒がみられる  
ようになり、6週以後では潰瘍は認められず、短期間  
で治癒することが確認された。

そこで著者は、胃癌の発生過程における潰瘍の意義  
を究明すべく阻血性胃潰瘍にMNNGを作用させた。

まず、実験胃癌の組織学的判定基準についてである  
が、Stewart ら<sup>25)</sup> の基準即ち異型腺増生が漿膜にまで  
達するものを癌・漿膜に達しない腫瘍性病変を  
Precancerous lesion とするものが古くより用いら  
れて来たが、Bralow<sup>26)</sup> は実験胃癌のなかには組織学的  
に印環細胞癌で異型性が強く転移を形成するものや、  
漿膜に及ぶ腫瘍でありながら異型性の乏しいものまで  
種々のものがあることから、Stewart ら<sup>25)</sup> の基準の再  
検討の必要性を主張している。大原<sup>27)</sup> によれば、慢性胃  
潰瘍実験では異型性のない異所腺管でさえも  
Stewart ら<sup>25)</sup> の基準を満し得る。それ故、著者は胃癌  
取扱い規約<sup>16)</sup> に準じ細胞異型・構造異型・浸潤性の面  
より検討し、正常・良性・境界病変・癌・肉腫に分類

表7 腸上皮化生発生率(短期間観察実験)

実験群	発生部位	杯細胞		Paneth細胞		杯細胞と Paneth細胞		計	
1 群 (10匹)	幽門腺領域	0匹	0%	0匹	0%	0匹	0%	0匹	0%
	胃底腺領域	0	0	0	0	0	0	0	0
2 群 (6匹)	幽門腺領域	1	17	1	17	0	0	2	33
	胃底腺領域	0	0	1	17	0	0	1	17
3 群 (10匹)	幽門腺領域	2	20	0	0	0	0	2	20
	胃底腺領域	0	0	7	70	1	10	8	80

した。

これまでの実験的胃潰瘍癌としては、Nagayo<sup>28)</sup>はラット腺胃に外傷性胃潰瘍を作製し  $N,N' - 2,7 - \text{fluorenylenebisacetamide}$  経口投与を試みたが、潰瘍と発癌は無関係であった。Mazima ら<sup>29)</sup>は塩酸ヒスタミンと  $4 - \text{Nitroquinoline} - 1 - \text{oxide}$  を含有する beeswax pellet をラット腺胃に挿入し、潰瘍部に異型上皮増殖を認めている。

MNNG によるラット胃癌は Sugimura ら<sup>10)</sup>・Takayama ら<sup>30)</sup>・Takahashi ら<sup>31)</sup>・Shirai<sup>32)</sup>によれば、ほとんどすべてが幽門腺領域に発生し胃底腺粘膜は病理組織学的変化を起こさないとされており、この点に着眼し MNNG を用いたラット潰瘍癌実験として、大原<sup>33)</sup>は胃底腺と幽門腺の境界部に外傷性慢性潰瘍を作製し MNNG 投与により、同部に 12% の発癌を認め、白井ら<sup>34)</sup><sup>35)</sup>は MNNG に 0.01–0.1 % の iodoacetamide を併用し limiting ridge の慢性潰瘍部に 30% の発癌をみている。岩永ら<sup>36)</sup><sup>37)</sup>も MNNG と iodoacetamide を併用し胃底腺領域の潰瘍部に 14 % の発癌を認めている。又、下河原<sup>38)</sup>は胃底腺領域に酢酸注入による慢性潰瘍作製後に MNNG を投与し、同部に 10% の発癌を認めている。しかし、田村ら<sup>39)</sup>は MNNG に電気焼灼胃潰瘍及びブレドニゾロンを併用したが、潰瘍作製部からの発癌は認められなかったとしている。

著者の胃潰瘍動物に対する MNNG 投与後の長期間観察実験では、腺胃全体及び幽門腺領域の悪性腫瘍発生率は三実験群間に差異を認めない。胃底腺領域では 1 群 4 %・2 群 26 %・3 群 26 % であり、癌の好発部位である幽門腺領域の発生率よりも低率ではあるが、1 群に比し 2・3 群の阻血性胃潰瘍・MNNG 群に有意差をもって高率に悪性腫瘍発生を認めた。このことは慢性胃潰瘍でなくとも、潰瘍の粘膜再生過程或は再生粘膜に MNNG が作用し易いことを示唆するものである。

斉藤ら<sup>40)</sup>はラットに MNNG とソルコセリルを同時に投与し、胃癌発生の低下を認めているが、MNNG 投与中に発生するびらん・潰瘍がソルコセリルにより抑制されたことを示唆するものであろう。

人胃の粘膜において加齢と共に最も普遍的に認められる所見は腸上皮化性であり、特に近年胃癌との関連性について注目を浴びるようになって来ている。その代表的なものは、腸上皮化性を胃癌の発生母地とする説<sup>10)</sup><sup>41)</sup>~<sup>43)</sup>であり、これに対して腸上皮化生と胃癌の間には密接な関係はなく、Paracancer であるとする説<sup>44)</sup>~<sup>48)</sup>があり、また、癌細胞自身の二次的な腸上皮の方向への分化とする説<sup>49)</sup><sup>50)</sup>~<sup>51)</sup>も存在する。

実験的腸上皮化生発生について、Capoferro<sup>52)</sup>は 4 例のブタに X 線照射を行い、1 例に杯細胞の出現を認めている。Nagayo ら<sup>53)</sup>はラットに  $N,N' - 2,7 - \text{Fluorenylenebisacetamide}$  経口投与と X 線照射を併用し、胃粘膜の萎縮を発生させ、時に腸上皮化生が混じていたと報告している。渡辺ら<sup>54)</sup>はラットに X 線照射し杯細胞・Paneth 細胞を伴う腸上皮化生を発生させた。

MNNG による腸上皮化生について、Sugimura ら<sup>55)</sup>はラットに投与し胃底腺領域に Paneth 細胞を伴う腸上皮化生をわずかに認め、Shirai ら<sup>32)</sup>はラットに MNNG 単独又は Tween60 に混合して投与し、164 例中幽門腺領域に杯細胞 2・Paneth 細胞 1、胃底腺領域に Paneth 細胞 4 例を認め、大原<sup>56)</sup>は外傷性潰瘍ラットに投与し 38 例中 1 例に腸上皮化生を認めている。Saito ら<sup>57)</sup>はラットの末期腺癌中の一部に認め、これまで MNNG により腸上皮化生が発生することは稀とされている。

小武<sup>58)</sup>はラットに MNNG と Tween60 を混合して投与し、電顕的に観察した 61 例中胃底腺領域の異型上皮巢内に Paneth 細胞 3・杯細胞 3、周辺に杯細胞 1、幽門腺領域の癌巢内に杯細胞 1、病巣に接して杯細胞 1 例を認め、異型上皮細胞及び癌細胞が腸上皮化生の方向に分裂増殖し得ると主張している。

笹島ら<sup>59)</sup>は MNNG の同族体である  $N - \text{propyl} - N' - \text{nitro} - N - \text{nitrosoguanidine}$  水溶液をラットに経口投与し 40–60 % に腸上皮化生の発生を認め、河内<sup>60)</sup>は単なる再生のくり返しで腸上皮化生が発生するのではなく、genetic material の変化が腸上皮化生の原因であろうとしている。

著者の実験にても突然変異誘起物質である MNNG を作用させることにより、少数例ではあるが腸上皮化生の発生を認め、癌と腸上皮化生の比率より考察し腸上皮化生より癌化したとは考え難く、特に阻血性胃潰瘍作製部に一致していることは癌細胞が腸上皮化生の方向に分化したとするよりも、発癌物質である MNNG が同時に腸上皮化生誘起物質としても作用し、しかも発癌の場合と同様に潰瘍の粘膜再生過程域は再生粘膜に作用し易いことを示唆するものである。

## 結 論

著者は胃潰瘍と発癌の関連性を解明する一端として、阻血性胃潰瘍作製後に MNNG を投与し、潰瘍癌並びに腸上皮化生につき検索し、以下の結論を得た。

1. ラット胃 3 血管結紮により、2 日後では 5 例全例に胃底腺領域に UI I–II の潰瘍が発生し、3 週以後

になると治癒する症例がみられるようになり、6・7週では全例治癒した。この間に再生上皮は2日目すでに5例中2例、1週間目には全例に潰瘍縁に認められた。

2. 胃潰瘍動物に対するMNNG投与の長期間観察実験(MNNG20週間限局投与・55週目屠殺)での腺胃腫瘍発生部位と発生率は、腺胃全体及び幽門腺領域では有意の差がない。胃底腺領域では単開腹・MNNG群7%に比して、阻血性胃潰瘍・MNNG(翌日より投与)群47%、阻血性胃潰瘍・MNNG(3週目より投与)群44%で有意差を認めた。

3. 長期間観察実験での腺胃悪性腫瘍発生率は、腺胃全体及び幽門腺領域では有意の差がない。胃底腺領域では単開腹・MNNG群4%に比して、阻血性胃潰瘍・MNNG(翌日より投与)群26%、阻血性胃潰瘍・MNNG(3週目より投与)群26%で有意差を認めた。腺胃癌の肉眼的・組織学的分類では有意の差がない。

4. 長期間観察実験での腸上皮化生発生率は幽門腺領域では有意の差がない。胃底腺領域では単開腹・MNNG群11%に比して、阻血性胃潰瘍・MNNG(翌日より投与)群47%、阻血性胃潰瘍・MNNG(3週目より投与)群56%で有意差を認めた。

5. 胃潰瘍動物に対するMNNG投与の短期間観察実験(MNNG20週間投与・20週目屠殺)では腺胃腫瘍は全く認められなかった。腸上皮化生発生率は幽門腺領域では有意差を認めないが、胃底腺領域では阻血性胃潰瘍・水道水群0%、単開腹・MNNG群17%に比して、阻血性胃潰瘍・MNNG群80%で有意差を認めた。

以上の如く、阻血によるU1-Iの急性胃潰瘍の治療過程にMNNGを作用させると、この部位に癌と腸上皮化生の高率な発生をみた。このことはMNNGは発癌作用のみならず、腸上皮化生を誘発する作用があること、また、びらんないしは潰瘍の粘膜再生過程域は再生粘膜にMNNGが作用し易いことを示すものである。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なる御指導・御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を表します。又、終始御助言・御支援をいただいた三輪晃一講師、病理組織学的検索の御教示をいただいた金沢医科大学病理小西二三助教授、ならびに御協力をいただいた教室員各位に心から感謝致します。

## 文 献

1) Hauser, G. : Die peptischen Schädigungen des Magens, des Duodenums und der

Speiseröhre und das peptische postoperative Jejunalgeschwür. Handb. spez. path. Anat. u. Histol., IV / I, 339 - 811, Springer Verlag, Berlin, 1926.

2) Newcomb, W. D. : The relationship between peptic ulceration and gastric carcinoma. Brit. J. Surg., 20, 279 - 308 (1932).

3) 久留 勝 : 胃癌の発生母地について, 外科, 15, 1 - 17 (1963).

4) 太田邦夫 : 胃癌の発生. 日病会誌, 53, 3 - 16 (1964).

5) Mallory, T. B. : Carcinoma in situ of the stomach and its bearing on the histogenesis of malignant ulcers. Arch. Path., 30, 348 - 362 (1940).

6) Pulmer, W. L. & Humphreys, E. M. : Gastric carcinoma : Observations on peptic ulceration and healing. Gastroenterology, 3, 257 - 274 (1944).

7) 今井 環 : 胃癌母地としての消化性潰瘍. 日本臨床, 22, 1902 - 1908 (1964).

8) 今井 環 : 胃潰瘍と胃癌との関係. 胃と腸, 3, 677 - 679 (1968).

9) 菅野晴夫・中村恭一・高木国夫・淵上在弥 : 潰瘍癌の検討. 癌の臨床, 13, 477 - 484 (1967).

10) 中村恭一 : 胃癌の病理. 京都, 金芳堂, 1972.

11) Berg, B. N. : Gastric ulcers produced experimentally by vascular ligation. Arch. Surg., 54, 58 - 66 (1947).

12) 芦沢真六・三谷山 明・金田英雄・中野八郎・石井信光・麦倉 信 : 慢性胃炎-主として胃癌との関連において-. 胃と腸, 2, 1383 - 1389 (1967).

13) McKay, A. F. & Wright, G. F. : Preparation and properties of N-methyl-N-nitroso-N'-nitroguanidine. J. Am. Chem. Soc., 69, 3028 - 3030 (1947).

14) Sugimura, T. & Fujimura, S. : Tumour production in glandular stomach of rat by N-Methyl - N' - Nitro - N - Nitrosoguanidine. Nature, 216, 943 - 944 (1967).

15) Sugimura, T., Fujimura, S., Kogure, K., Baba, T., Saito, T., Nagao, M., Hosoi, H., Shimosato, Y. & Yokoshima, T. : Production of adenocarcinomas in glandular stomach of experimental animals by N-Methyl - N' - Nitro - N - Nitrosoguanidine. Gann Monograph, 8,



- 157-181 (1969).
- 16) 胃癌研究会編 : 胃癌取扱い規約, 改訂第9版, 東京, 金原出版, 1974.
- 17) Cabot, H. & Adie, G. C. : Etiology of cancer of the stomach. *Ann. Surg.*, **82**, 86-108 (1925).
- 18) Morgan, A. D. & Lee, E. S. : The incidence of ulcer-cancer. *Brit. J. Surg.*, **41**, 595-598 (1954).
- 19) 間島 進・鞍掛誠秀・星 信男・薄葉忠久・佐藤純也・石川六郎 : 胃潰瘍癌について. *臨床外科*, **9**, 593-600 (1954).
- 20) 勝木司馬之助・岡部治弥・小田切茂雄・尾石泰行・広門一孝・藤井道英・増田信生・八尾恒良・古賀安彦・吉田隆亮・安河内律・桑原廉靖 : 胃癌の経過に関する研究(第3報) 悪性潰瘍の表面変化について. *日本内視鏡学会誌*, **7**, 94-96 (1965).
- 21) 岡部治弥 : 良性潰瘍として経過観察中に発見された胃癌の分析. *胃と腸*, **3**, 705-710 (1968).
- 22) Mandell, J. D. & Greenberg, J. : A new chemical mutagen for Bacteria, 1-Methyl-3-Nitro-1-Nitrosoguanidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **3**, 575-577 (1960).
- 23) Sugimura, T., Tanaka, N., Kawachi, T., Kogure, K., Fujimura, S. & Shimosato, Y. : Production of stomach cancer in dogs by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine. *GANN*, **62**, 67 (1971).
- 24) Virchow, R. : Historisches, Krinisches und Psitives zur Lehre der Unterleibs-affektionen. *Arch. Pathol. Anat.*, **5**, 281-375, (1853).
- 25) Stewart, H. L., Snell, K. C., Morris, H. P., Wagner, B. P., Ray, F. E. : Carcinoma of the glandular stomach of rats ingesting N, N'-2,7-fluorenylenebisacetamide. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **5**, 105-139 (1961).
- 26) Bralow, S. P. : Experimental gastric carcinogenesis. *Digestion*, **5**, 290-310 (1972).
- 27) 大原 毅 : ラットにおける実験的慢性胃潰瘍. 癌の臨床, **17**, 457-464 (1971).
- 28) Nagayo, T. : Effect of oral administration of N, N'-2,7-fluorenylenebisacetamide combined with traumatic ulcers of the glandular stomach of Buffalo rats. *J. Nat. Cancer Inst.*, **35**, 829-840 (1965).
- 29) Mazima, S., Takahashi, T., Yoshida, K., Karube, K., Machida, T., Narisawa, T., Hoshi, H., Hiroki, T., Ito, K. & Kurata, Y. : Atypical epithelial proliferation in the course of experimental production of ulcer-carcinoma of the stomach. *Tohoku J. Exp. Med.*, **93**, 363-376 (1967).
- 30) Takayama, S., Saito, T., Fujimura, S. & Sugimura, T. : Histological findings of gastric tumors induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Gann Monograph*, **8**, 197-208 (1969).
- 31) Takahashi, M., Shirai, T., Fukushima, S., Hananouchi, M., Hirose, M. & Ito, N. : Effect of fundic ulcers induced by iodoacetamide on development of gastric tumors in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, **67**, 47-54 (1976).
- 32) Shirai, T. : Periodical observations of the glandular stomach in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nagoya Med. J.*, **19**, 155-167 (1974).
- 33) 大原 毅 : 胃潰瘍の癌化について. *胃と腸*, **11**, 591-598 (1976).
- 34) 白井智之・花之内基夫・伊東信行 : 胃潰瘍の癌化について-ラットによる実験結果から. *胃と腸*, **11**, 599-604 (1976).
- 35) Shirai, T., Furihata, C., Tatematsu, M., Fukushima, S., Ito, N. & Sugimura, T. : Biochemical study of pyloric metaplasia in the mucosa regenerating over Iodoacetamide induced fundic ulcers in rat stomach. *GANN*, **67**, 813-817 (1976).
- 36) 岩永 剛・古河 洋・小山博記・谷口春生 : ラットの腺胃における潰瘍癌の実験的研究. *日本消化器病学会雑誌*, **73**, 1070-1077 (1976).
- 37) 岩永 剛・古河 洋・谷口春生 : ラットの腺胃における潰瘍癌. *医学のあゆみ*, **96**, 878-888 (1976).
- 38) 下川原 宏 : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 投与による潰瘍癌発生に関する実験的研究. *鹿児島大学医学雑誌*, **26**, 341-367 (1974).
- 39) 田村和也・橋本武則・福井 興・益沢 学 : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによるラットの胃癌(特に人工的胃潰瘍との関係に関して). 第30回日本癌学会総会記事, 32項(1971).
- 40) 斉藤貴生・井口 潔 : Solcoserylの実験胃

癌発生抑制効果. 医学のあゆみ, 94, 196 - 197 (1975).

41) Järvi, O. & Laufen, P. : On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. Acta Pathol. 29, 26 - 44 (1951).

42) Morson, B. C. : Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br. J. Cancer, 9, 377 - 385 (1955).

43) Ming, S. C., Goldman, H. & Freiman, D. G. : Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach, Light and electron microscopic study. Cancer, 20, 1418 - 1429 (1967).

44) Guiss, L. W. & Stewart, F. W. : Chronic atrophic gastritis and cancer of the stomach. Arch. Surg., 46, 823 - 843 (1943).

45) Oota, K. : On "Metaplastic Gastritis." Some consideration on its histogenesis. GANN, 41, 72 - 75 (1950).

46) 今井 環 : 慢性胃炎と胃癌の問題 - 病理学者の立場から. 総合臨牀, 9, 1189 - 1194 (1960).

47) 福島昭治・高橋道人・杉浦 浩・白井智之・佐藤寿昌 : 発癌剤投与によりみられるラット腺胃の非癌性病変について. 第30回日本癌学会総会記事, 33項 (1971).

48) 岩永 剛・小山博記・高橋良和・谷口春生 : 胃粘膜における腸上皮化生と表在癌. 最新医学, 29, 392 - 398 (1974).

49) Wattenberg, L. W. : Histochemical study of Aminopeptidase in metaplasia and carcinoma of the stomach. Arch. Pathol., 67, 281 - 286 (1959).

50) Stemmermann, G. N. : Comparative study of histochemical patterns in non-neoplastic and neoplastic gastric epithelium : A study of Japanese in Hawaii. J. Natl. Cancer Inst., 39, 375 - 383 (1967).

51) Goldmann, H. & Ming, S. C. : Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach. Lab. Invest., 18, 203 - 210 (1968).

52) Capoferro, R. : Intestinal metaplasia in experimental atrophic gastritis-sucrase activity in the gastric mucosa of Guinea pigs after stomach irradiation. Scand. J. Gastroent., 7, 711 - 712 (1972).

53) Nagayo, T., Ito, M. & Yamada, S. : Histogenesis and autoradiography of adenocarcinoma of the glandular stomach in rats induced by oral administration of N, N'-2, 7 - Fluorenylenebisacetamide combined with irradiation to the stomach region. GANN, 63, 143 - 151 (1972).

54) 渡辺敦光・広瀬文男・寺田和貴・下久正満・滝沢韶一 : Wistar ラットに X 線照射により生じた完全型腸上皮化生. 医学のあゆみ, 99, 135 - 137 (1976).

55) Sugimura, T., Fujimura, S. & Baba, T. : Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Research, 30, 455 - 465 (1970).

56) 大原 毅 : 胃潰瘍癌の実験的研究. 癌の臨床, 17, 543 - 550 (1971).

57) Saito, T. & Sugimura, T. : Biochemical studies on carcinogenesis in the glandular stomach of rats with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. GANN, 64, 373 - 381 (1973).

58) 小武康徳 : 胃底腺領域胃癌に関する実験的研究 - 特に腸上皮化生との関係について. 長崎医学会雑誌, 52, 81 - 99 (1977).

59) 笹島耕二・河内 卓・松倉則夫・佐野友乃・杉村 隆 : N-プロピル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによる実験的腸上皮化生について. 第35回日本癌学会総会記事, 46項 (1976).

60) 河内 卓 : 腸上皮化生と胃癌の発生. 代謝, 14, 919 - 926 (1977).

#### 写 真 説 明

写真1. 胃血管結紮後2日目の阻血性胃潰瘍

写真2. 症例1 ラット No. 121 1群 55週屠殺  
幽門腺領域の Borrmann3 型腫瘍

写真3. 症例1 中分化型管状腺癌 H-E 染色  
× 200

写真4. 症例2 ラット No. L-38 3群 55週屠殺  
幽門腺領域の Borrmann2 型腫瘍と胃底腺領域後壁  
の Borrmann1 型腫瘍及び小隆起

写真5. 症例2 幽門腺領域の Borrmann2 型腫瘍  
中分化型管状腺癌 H-E 染色 × 200

写真6. 症例2 胃底腺領域の Borrmann1 型腫瘍  
中分化型管状腺癌 H-E 染色 × 200

写真7. 症例3 ラット No. L-16 2群 55週屠殺

幽門腺領域のⅡa型腫瘍と胃底腺領域前壁の  
Borrmann1型腫瘍及び後壁のBorrmann2型腫瘍

写真8. 症例3 幽門腺領域のⅡa型腫瘍 中分化型  
管状腺癌 H-E染色 ×200

写真9. 症例3 胃底腺領域前壁のBorrmann1型腫  
瘍 高分化型管状腺癌 H-E染色 ×200

写真10. 症例3 胃底腺領域後壁のBorrmann2型  
腫瘍 中分化型管状腺癌 H-E染色 ×200

写真11. 症例4 ラットNo. L-363群 55週屠殺  
胃底腺と幽門腺の境界部前壁のBorrmann3型腫瘍  
及び後壁のⅡa型腫瘍

写真12. 症例4 胃底腺と幽門腺の境界部前壁の  
borrmann3型腫瘍 印環細胞癌 H-E染色 ×  
200

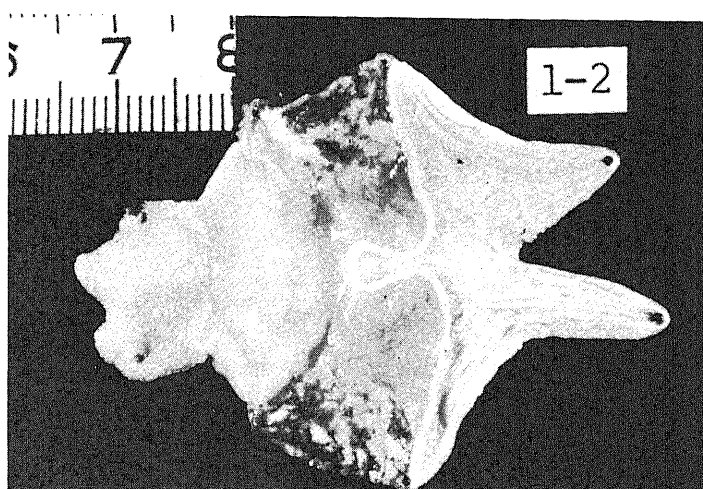
写真13. 症例4 印環細胞癌のリンパ節転移 PAS 染  
色 ×200

写真14. 症例4 胃底腺と幽門腺の境界部後壁のⅡ  
a型腫瘍 中分化型管状腺癌 H-E染色 ×200

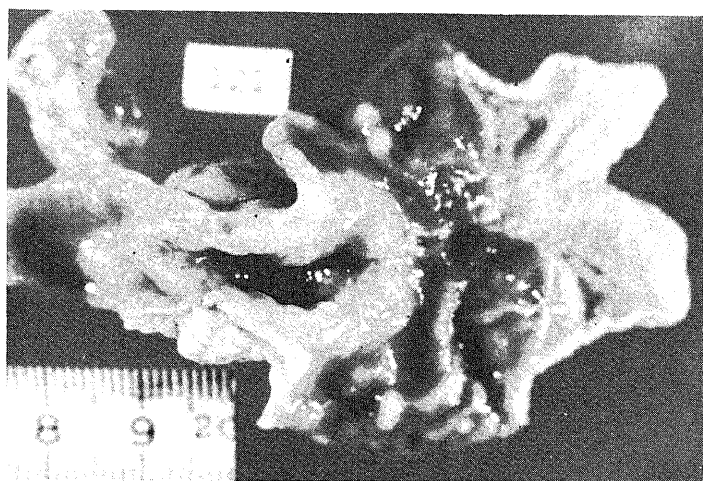
写真15. 症例5 ラットNo. L-252群 55週屠殺  
杯細胞 H-E染色 ×300

写真16 症例6 ラットNo. L-172群 55週屠殺  
Paneth細胞 H-E染色 ×300

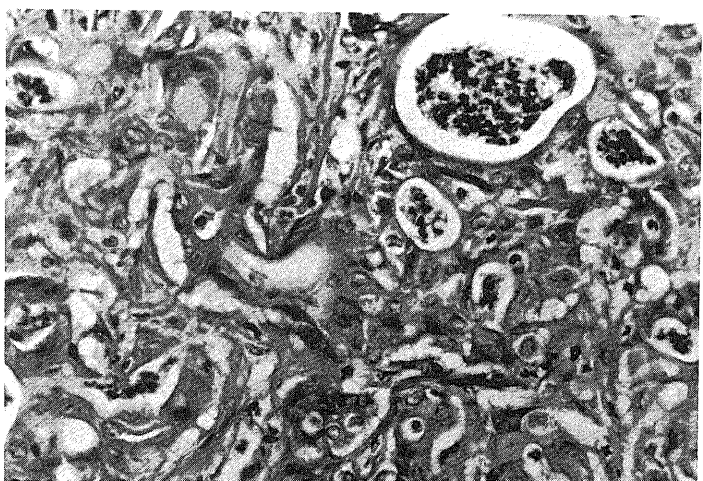
**Abstract** An influence of ischemic gastric ulcers by ligation of the 3 gastric vessels on carcinogenesis in the glandular stomach of a rat induced by 0.005% N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (abbreviated to MNNG, hereafter) dissolved in drinking water was investigated, and the obtained results were summarized as follows.



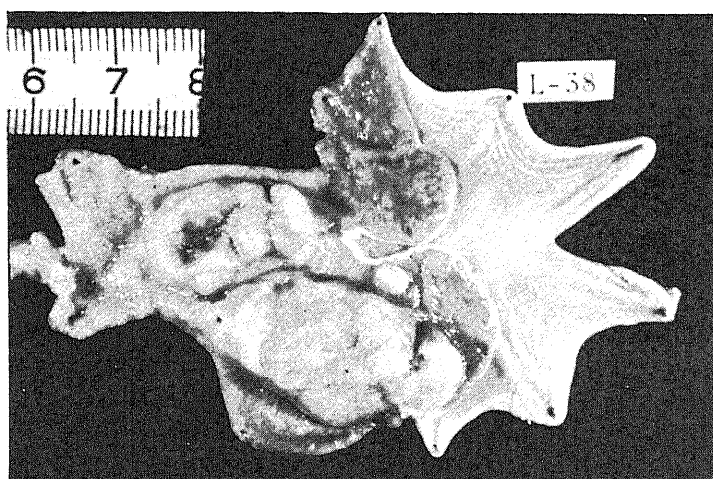
写 真 1



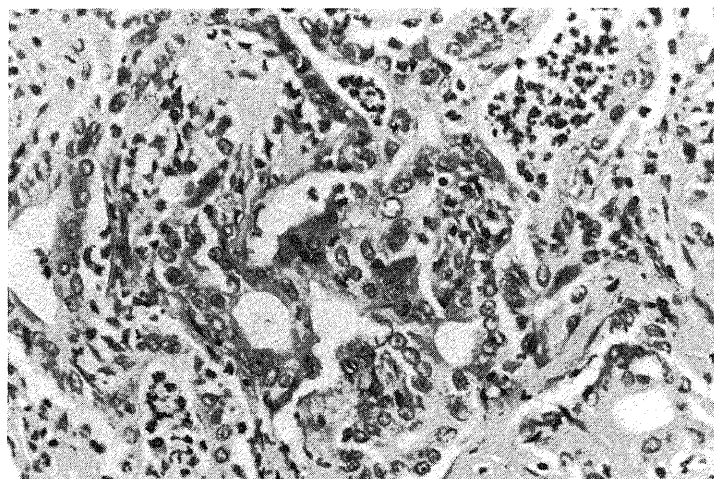
写 真 2



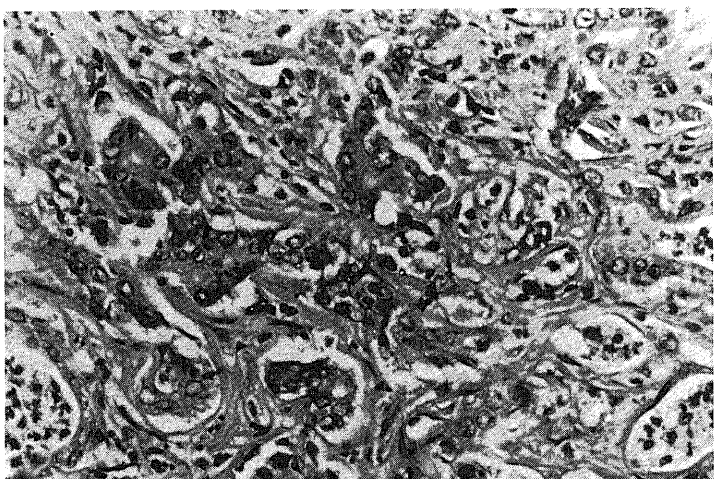
写 真 3



写 真 4



写 真 5



写 真 6

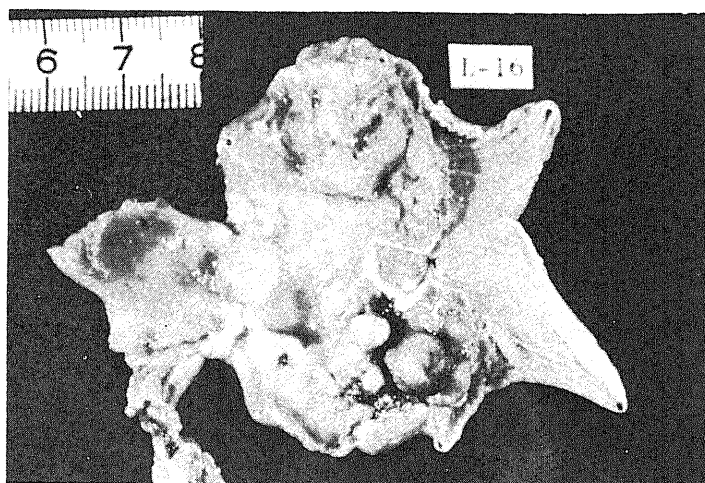


写真 7

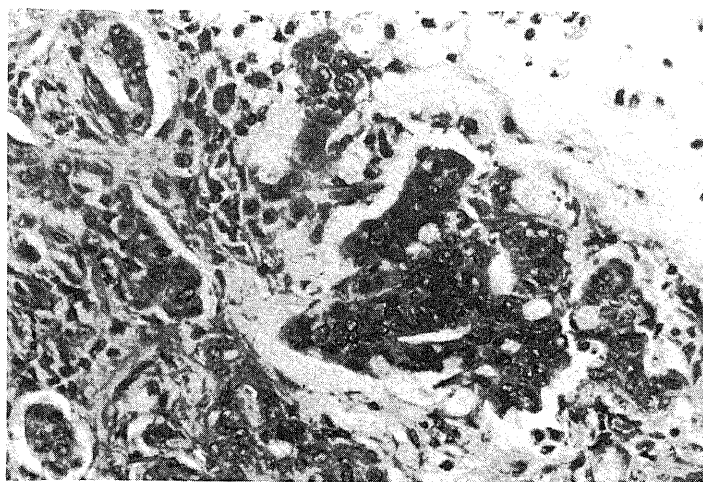


写真 8

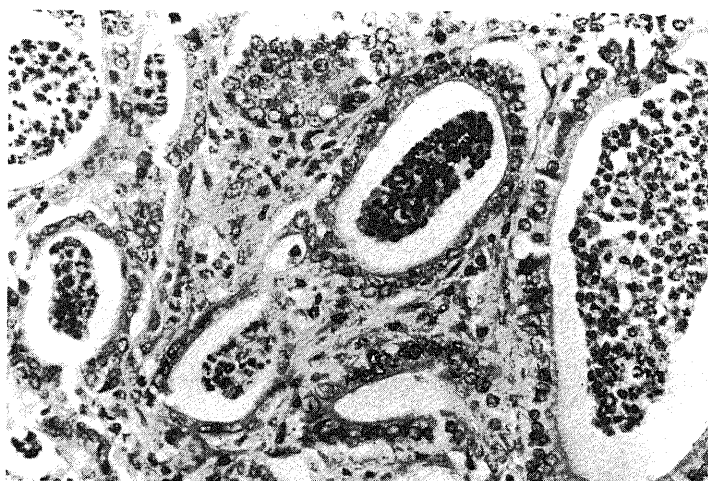
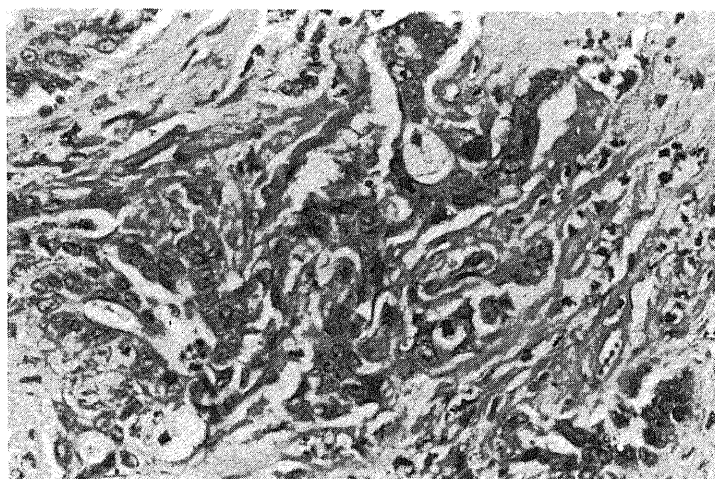
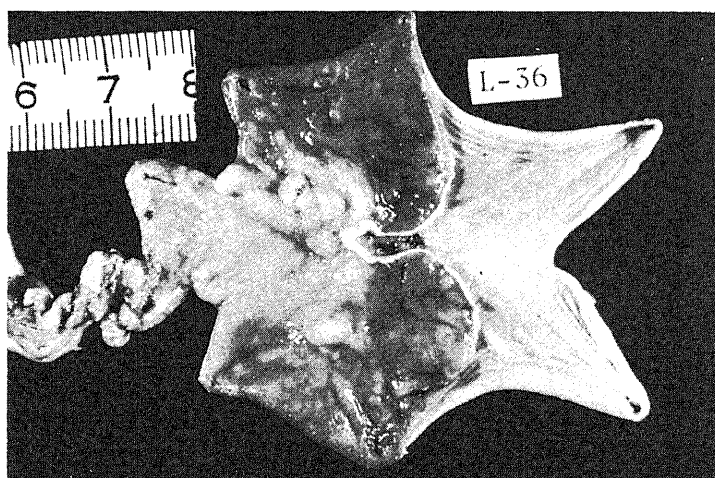


写真 9

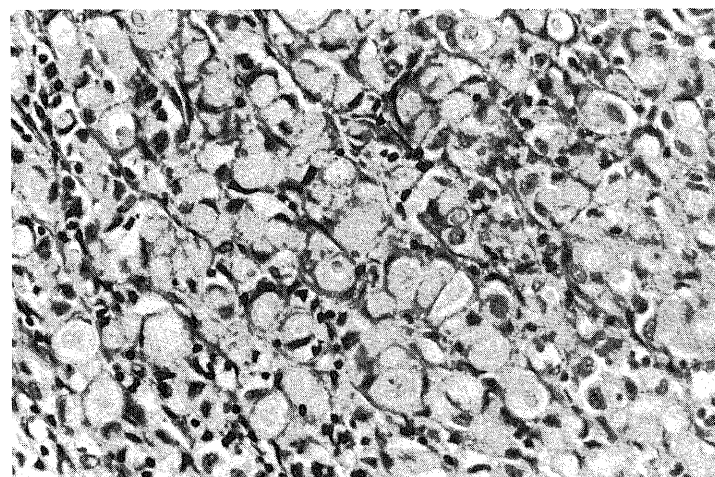




写 真 10

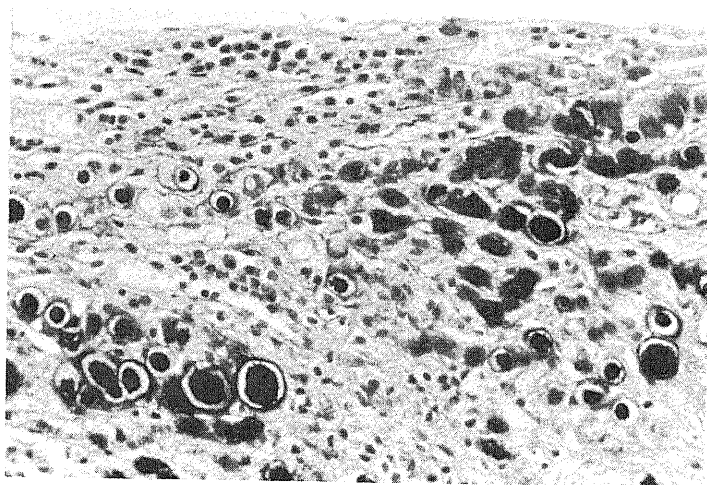


写 真 11

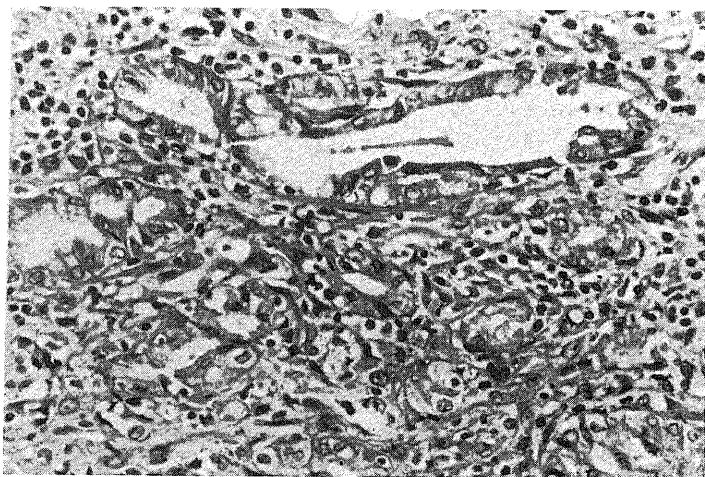


写 真 12

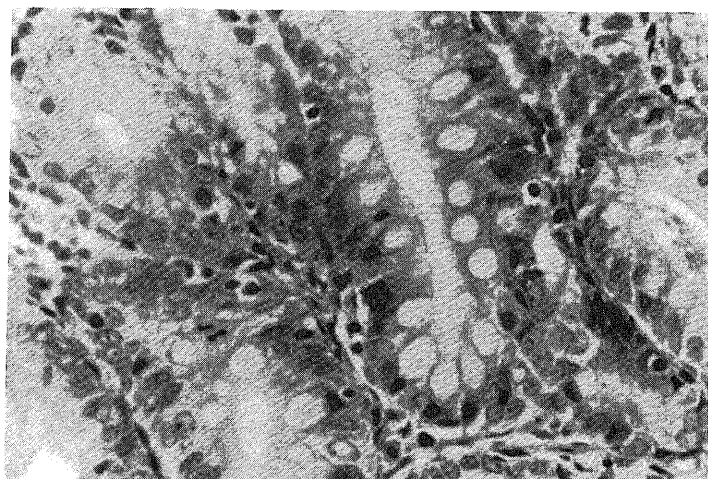




写 真 13



写 真 14



写 真 15

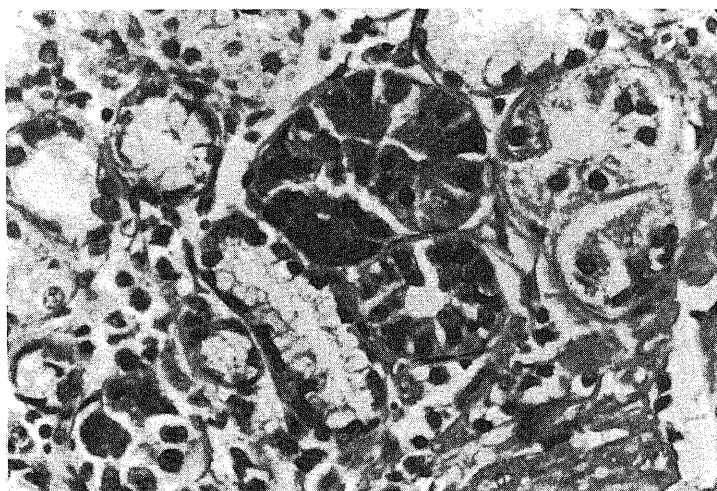


写真 16